

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – 6º ANO PROFISSIONALIZANTE

ARTIGO TIPO “CASE-REPORT”

DISSERTAÇÃO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE

**Esteatose hepática aguda da gravidez:
case report**

Pedro Gil Brás Oliveira

ORIENTADOR

Dr. Jorge de Sousa Braga

Porto, 2014

Esteatose hepática aguda da gravidez: case report

Pedro Gil Brás Oliveira

Número de aluno: 200705554

Mestrado Integrado em Medicina - 6º ano
profissionalizante

Dissertação com vista à atribuição do
grau de mestre

Ano Letivo 2013/2014

Orientador: Dr. Jorge de Sousa Braga

Afiliação: Instituto de Ciências
Biomédicas de Abel Salazar -
Universidade do Porto. Rua de Jorge
Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313
PORTO

ÍNDICE

Agradecimentos	4
Resumo	5
Abstract.....	6
Introdução	7
Descrição do caso clínico	8
Discussão	12
Conclusão	21
Bibliografia.....	22

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Dr. Jorge Braga, pela ajuda, disponibilidade e forma presente como me orientou neste processo.

Em especial, à minha mãe, ao meu pai e ao meu irmão, pelo modo como me apoiaram neste percurso que agora culmina.

Aos meus colegas e amigos que tornaram esta viagem tão agradável.

Ao ICBAS, ao CHP e aos seus Profissionais pelo tempo dedicado ao ensino.

A todos os que, de uma forma ou outra, fizeram parte deste longo percurso, tornando único e inesquecível.

RESUMO

A esteatose hepática aguda da gravidez é uma patologia rara e exclusiva do período gestacional.

A apresentação clínica mais comum envolve sinais e sintomas inespecíficos, como náuseas, vômitos, dor abdominal e icterícia. Pelo risco de envolvimento multissistémico, constitui uma emergência obstétrica, estando associada a alta taxa de mortalidade materna e perinatal.

A realização precoce do parto e estabelecimento de estratégias de monitorização e suporte são determinantes na evolução da doença e obtenção da cura.

O autor apresenta um caso clínico referente a uma mulher de 32 anos, de etnia africana e naturalidade cabo Verdiana, primigesta e gravidez mal vigiada. A doente iniciou quadro clínico de esteatose hepática aguda da gravidez, com apresentação atípica no tempo, ou seja, no período pós-parto imediato. No que concerne à história obstétrica, há apenas referência a um aborto espontâneo em 1999.

A apresentação clínica pode levar a erro de diagnóstico devido à sua semelhança com outras patologias, entre as quais é de destacar a Síndrome de HELLP. Torna-se assim essencial a busca pelos pontos idiossincráticos que as patologias possam apresentar. De destacar a apresentação histológica distinta e, por isso, se considera a biópsia hepática o exame *gold-standard* para o diagnóstico.

A exposição do presente *case report* pretende integrar o diagnóstico final de esteatose hepática aguda da gravidez numa abordagem teórica do tema, bem como discutir os diagnósticos diferenciais solicitados pelo enquadramento clínico.

Palavras-Chave: Esteatose hepática aguda da gravidez, Síndrome de HELLP, Período pós-parto, Complicações, Tratamento

ABSTRACT

Acute fatty liver of pregnancy is a rare disease exclusive of pregnancy. The common clinical presentation involves unspecific symptoms and signs, such as nausea, vomit, abdominal pain and jaundice. It constitutes an obstetric emergency due to the risk of multisystemic involvement, associated to a high maternal and perinatal mortality rate.

Whereby, performance of early delivery, monitoring the course of disease and support strategies are essential to reach cure.

The author presents a clinical case referring to a 32 year-old woman, African ascendancy, Cape Verdean, presenting herself with her first pregnancy, non-monitored. The patient initiated a clinical presentation of acute fatty liver of pregnancy, with atypical timing presentation, therefore, during the immediate postpartum. In what concerns to the obstetric history there is only one reference to a spontaneous abortion in 1999.

The clinical presentation may lead to erroneous diagnosis, due to the similarity with other diseases, with emphasis to HELLP syndrome. Therefore it becomes essential to search for idiosyncratic points amidst this pool of diseases. Nevertheless, the distinct histological presentation of both diseases must be highlighted so hepatic biopsy remains the *gold-standard* examination to achieve successful diagnosis.

The exhibit of this case report intends to integrate acute fatty liver of pregnancy final diagnosis in a theoretical approach to this subject as well as discuss all possible differential diagnosis inherent to the clinical presentation.

Keywords: Acute fatty liver of pregnancy, HELLP syndrome, Postpartum period, Complications, Treatment

INTRODUÇÃO

A gravidez é uma condição com maior suscetibilidade ao aparecimento de determinadas patologias, sendo, algumas delas, exclusivas deste período. Neste contexto, surge a Esteatose hepática aguda da gravidez (EHAG), uma patologia rara que ocorre, sobretudo, no terceiro trimestre de gestação, embora possa estar presente noutros períodos, tais como o pós-parto²¹.

A EHAG é definida pela presença de esteatose hepática microvesicular²¹. A etiologia desta patologia não está totalmente esclarecida, contudo colocou-se a hipótese que esteja associada a um defeito hereditário na beta-oxidação de ácidos gordos^{17, 21, 24}.

A apresentação clínica da EHAG consiste, inicialmente, na presença de sinais e sintomas inespecíficos, tais como náuseas, vômitos, dor abdominal e icterícia. No decurso da doença, pode ocorrer envolvimento multissistémico, com atingimento, sobretudo, do sistema digestivo, nervoso central, hemático e renal^{1, 16, 19}.

O exame *gold-standard* para diagnóstico de EHAG é a biópsia hepática^{5, 31, 41}. Todavia, o diagnóstico é, geralmente, estabelecido pela história clínica e pelo exame físico, conjuntamente com dados laboratoriais e imagiológicos (ecografia e tomografia computadorizada abdominais)^{21, 24}. Analiticamente, os achados que ocorrem mais comumente são elevação da bilirrubina, elevação das aminotransferases e elevação da fosfatase alcalina^{12, 14, 31}.

Durante a gravidez são várias as causas possíveis de doenças hepáticas, sendo que algumas destas patologias apresentam dificuldade no diagnóstico diferencial, pela semelhança clínica e analítica com que se apresentam. Pelo exposto, será de considerar como diagnóstico diferencial principal a Síndrome de HELLP.

A progressão para falência multi-orgânica implica o internamento das pacientes numa unidade de cuidados intensivos. Após a estabilização hemodinâmica, o único tratamento efetivo para a EHAG é o parto^{2, 21}.

DESCRIÇÃO DO CASO CLÍNICO

O caso clínico descrito refere-se a uma mulher de 32 anos, de naturalidade cabo-verdiana e a residir em São Tomé e Príncipe, de etnia africana, primigesta, gravidez mal vigiada e com 37 semanas de amenorreia. Há apenas referência a toma de suplemento minero-vitamínico (Prenatal®), desde o segundo trimestre, por indicação médica. No que concerne à história obstétrica, está descrito um aborto espontâneo em 1999.

No dia 11 de Janeiro de 2013, a doente viaja para Portugal, sendo que no dia 23 do mesmo mês recorre ao serviço de urgência (SU) da Maternidade Júlio Dinis por início de trabalho de parto. A cardiotocografia apresentava baixa variabilidade e contractilidade regular. Ao toque vaginal, o colo encontrava-se em posição posterior, com 60% de extinção, dilatação de 1 cm e consistência intermédia. A ecografia revelou apresentação cefálica, placenta anterior, boa dinâmica corporal, índice de resistência da artéria uterina normal e líquido amniótico normal. Devido ao quadro foi submetida a cesariana, tendo sido extraído um recém-nascido do sexo masculino, com 2980 gramas de peso e Apgar 9 e 10 ao 1º e 5º minutos, respetivamente.

Perante o enquadramento e o facto de a gravidez ser reconhecidamente mal vigiada, procedeu-se à realização de estudo serológico e pesquisa de hemoglobinopatias no período pós-parto. Os exames serológicos foram negativos para: hepatite B, hepatite C, citomegalovirus, vírus da imunodeficiência humana, sífilis, toxoplasma e rubéola. O teste de solubilidade da hemoglobina S foi negativo. Por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) não foram detetadas variantes da hemoglobina.

Após 24 horas da realização do parto, a doente apresentou início de vômitos, tonturas, epigastralgias, hematúria macroscópica, polidipsia e poliúria. Ao exame físico, estava consciente, colaborante e orientada, apirética e com tensões arteriais de 145/57 mmHg. As escleróticas encontravam-se ictéricas, com ausência de *flapping*. À palpação, o abdómen apresentava-se mole, depressível e doloroso no hipocôndrio direito e epigastro, e sem sinais de irritação peritoneal. O electrocardiograma (ECG) apresentava ritmo sinusal e ausência de alterações de relevo.

Perante a alteração do estado clínico, procedeu-se a estudo analítico da doente. O hemograma apresentava anemia microcítica normocrómica com hemoglobina de 8,2 g/dL, trombocitopenia ($103 \times 10^3/\mu\text{L}$) e leucocitose ($15,84 \times 10^3$) por neutrofilia, linfocitose e monocitose. O ionograma demonstrou hiponatremia (129 mmol/L), potássio de 3,68 mmol/L e cloro de 103 mmol/L. A

bioquímica apresentava glicose de 73mg/dL, proteína C reativa aumentada (32,7 mg/L), hiperuricemia (9,8 mg/dL), desidrogenase do lactato aumentada (370 U/L), creatinina aumentada (2,6 mg/dL) e ureia de 34 mg/dL.

Os testes de função, lise e colestase hepática encontravam-se alterados. Relativamente à função hepática, a doente apresentava hipoalbuminemia (2,38 g/dL) e proteínas totais diminuídas (4,0 g/dL). O estudo da coagulação revelou coagulopatia com relação normalizada internacional (INR) de 1,6 e tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial (aPTT) prolongados (+ 8 segundos e 4 segundos, respetivamente).

Quanto às enzimas de lise hepática, apresentava aminotransferase aspartato (AST) aumentada (126 U/L) e aminotransferase alanina (ALT) aumentada (191 U/L).

A doente exibia indicadores de colestase, nomeadamente fosfatase alcalina aumentada (512 U/L), gama-glutamyl transferase aumentada (178 U/L), bilirrubina total aumentada (6,45 mg/dL), bilirrubina direta aumentada (5,81 mg/dL) e bilirrubina indireta de 0,64 mg/dL.

No que concerne ao exame sumário da urina apresentava nitritos, glicose de 0 mg/gL, bilirrubina de 1,0 mg/dL e hemoglobina de 80 mg/dL. O sedimento urinário revelou células epiteliais escamosas de 5-10/campo, leucócitos de 50/campo (hematúria macroscópica) e cilindros de 0-2/campo.

Perante os dados analíticos supracitados, concluiu-se a presença de envolvimento multissistémico, com insuficiência renal não oligúrica (débito urinário mantido) e disfunção hepática com coagulopatia. Concomitantemente, foi detetada uma infeção urinária. Deste modo, de acordo com o quadro clínico e por necessidade de vigilância continua e intensiva, a doente foi transferida para a Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente (UCIP) do Hospital de Santo António, com suspeita de Esteatose hepática aguda da gravidez/Síndrome de HELLP.

Nesta unidade, iniciou terapêutica de suporte com captopril de 25mg de 8/8 horas (via oral) e 1500 ml de soro polieletrólítico por 24horas. Em regime de SOS iniciou paracetamol de 1000 mg de 8/8 horas (via oral), ibuprofeno de 400 mg de 12/12 horas (via oral), Gelatina + Glicerina de 2mL em dose única (via retal), metoclopramida de 10 mg de 8/8 horas (via intravenosa) e tramadol de 100 mg de 8/8 horas (via intravenosa). Para tratamento da infeção urinária, iniciou terapêutica com amoxicilina de 1 grama de 8/8 horas.

No decurso do internamento na UCIP, embora constatado perfil hipertensivo, não se registaram picos tensionais nem necessidade de administração de fármacos em SOS. A doente esteve em permanente estabilidade hemodinâmica, sem necessidade de suporte ventilatório,

cardiocirculatório ou hematológico. Na avaliação das primeiras 24 horas, mantinha dor abdominal periumbilical, apirexia sustentada, diurese preservada, ausência de sinais de encefalopatia, de convulsões ou de perdas hemáticas gastrointestinais. Analiticamente, as aminotransferases encontravam-se em perfil descendente, com manutenção dos restantes parâmetros.

Durante o internamento nesta unidade, prosseguiu-se o estudo da doente, tendo em conta os diagnósticos diferenciais principais de EHAG e Síndrome de HELLP. Considerando outras hipóteses de diagnóstico, seria importante excluir uma causa auto-imune ou hemolítica, infeções víricas ou infeções parasitárias endémicas da região de onde a doente é oriunda, colestase intra-hepática da gravidez, colecistite aguda, coledocolitíase e colangite. Deste modo, procedeu-se a estudo imagiológico (ecografia abdominal), estudo do perfil imunológico e da anemia, e realização de serologias víricas.

A ecografia abdominal relevou: fígado de dimensões mantidas, com ecoestrutura homogénea e ligeiramente hiperecogénica, traduzindo alterações esteatósicas difusas e sem evidentes lesões parenquimatosas focais; vesícula biliar em distensão fisiológica, sem espessamento parietal e com cálculo biliar endoluminal; sem outras alterações referentes ao rim e ureteres, pâncreas e baço.

Imulogicamente, todos os auto-anticorpos estudados revelaram-se negativos: anti-fosfolipídios (anticardiolipina e anti β 2-glicoproteína I), anti-musculo liso, anti-nucleares, anti-mitocondria, anti-microsomal hepático, anti-actina F, anti-citoplasma dos neutrófilos, IgA anti-Gliadina, anti-M2 mitocondrial e anti-citosol hepático tipo 1.

Relativamente ao estudo da anemia, observa-se ausência de sinais relevantes de hemólise intravascular e microangiopatia trombótica. No esfregaço sanguíneo é visível anisocitose, poiquilocitose ligeira, anisocromia e pontuado basófilo, sendo observados raros acantócitos, células em alvo, corpos de Howell-Jolly, equinócitos e ausência de esquizócitos.

As serologias víricas realizadas apresentaram-se negativas para presença de infeção por: Herpes Simplex 1, Herpes Simplex 2, Herpes Zooster, Epstein-Barr, Adenovirus, Hepatite E e Hepatite A. A pesquisa de *plasmodium* foi, do mesmo modo, negativa.

Perante os resultados obtidos, excluiu-se Síndrome de HELLP, Síndrome Hemolítico Urémico (SHU) e Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT) pela ausência de sinais de hemólise intravascular e microangiopatia trombótica. Além disso, a presença de prolongamento da PT e

aPTT, bem como a presença de disfunção hepática, são dados que desfavorecem o diagnóstico de SHU e PTT. Por outro lado, a ausência de auto-anticorpos e de marcadores víricos indicativos de infeção tornam as hipóteses de fenómeno auto-imune e infeção pouco prováveis. Não se verificou a presença de determinados achados analíticos e clínicos considerados no diagnóstico de colestase intra-hepática da gravidez, nomeadamente prurido e aumento dos ácidos biliares, pelo que se excluiu esta hipótese. O exame ecográfico não demonstrou achados compatíveis com colecistite aguda, coledocolitíase e colangite.

Por conseguinte, pela exclusão das hipóteses referidas, pela presença ecográfica de alterações esteatósicas difusas no fígado e de quadro clínico e analítico compatíveis com o diagnóstico de EHAG, considerou-se este como sendo o diagnóstico mais provável. Portanto, foi mantida terapêutica de suporte e atitude de vigilância intensiva.

No dia 29 de Janeiro de 2013, a doente é transferida para a Unidade intermédia de Ginecologia/Obstetrícia da Maternidade Júlio Dinis, por estabilidade clínica e analítica, apresentando uma recuperação parcial dos parâmetros de perfil hepático e da anemia.

A doente permanece no serviço até dia 5 de Fevereiro, dia em que teve alta. À data apresentava-se assintomática e analiticamente recuperada. A doente passou a ser seguida na consulta externa, mantendo-se até ao dia da última consulta, 6 de Fevereiro de 2014, assintomática, tanto clinicamente como analiticamente.

DISCUSSÃO

Definição e Epidemiologia

A EHAG é uma patologia exclusiva da gravidez, rara e potencialmente fatal, com uma incidência de 1:7000 – 1:16000^{1, 12, 31, 41}. É uma urgência médica e obstétrica, sendo caracterizada pela presença de esteatose hepática microvesicular, na ausência de inflamação e necrose²¹.

Comumente, esta patologia ocorre no terceiro trimestre de gravidez, entre as 30 e 38 semanas de gestação.¹ Contudo, existem casos isolados descritos às 22 semanas de gestação^{29, 31} e no período pós-parto imediato²¹. A EHAG é mais frequente nas primigestas, nas gestações gemelares e aquando de fetos de sexo masculino^{5, 12, 16}.

No decurso da patologia, a presença de insuficiência hepática e de complicações típicas da EHAG determinam uma elevada taxa de mortalidade materna e perinatal. Em 1980, esta taxa era de 75% e 85%, respetivamente³⁷. Contudo, o progresso no diagnóstico precoce da patologia, melhoria dos cuidados prestados e antecipação do parto permitiram reduzir significativamente a taxa de mortalidade, definindo-se, atualmente, uma taxa de mortalidade materna de 7-18% e taxa de mortalidade perinatal de 9-23%²¹.

Por conseguinte, verifica-se a necessidade de um diagnóstico precoce e a adoção de medidas que visam a monitorização e otimização do tratamento desta patologia^{27, 40}. Apesar de potencialmente fatal, a maioria das mulheres acometidas recupera nas primeiras semanas após o parto¹⁶ e permanece sem sequelas^{2, 16}.

Patogénese

A etiologia da EHAG não está totalmente esclarecida, contudo avanços estabelecidos na última década permitiram concluir que está associada a uma disfunção mitocondrial, nomeadamente a um defeito hereditário na beta-oxidação de ácidos gordos^{17, 21, 24}.

A 3-hidroxiacil-CoA desidrogenase de cadeias longas (LCHAD) é uma enzima integrante do complexo enzimático da proteína trifuncional mitocondrial e responsável pela beta-oxidação de ácidos gordos, sendo que a sua deficiência se associa ao desenvolvimento de EHAG. Estão descritas diferentes mutações no gene que codifica a LCHAD, contudo acredita-se ser a mutação G1528C a responsável pela ocorrência de EHAG^{1, 24}.

Por norma, as mulheres heterozigotas para as mutações referidas, não apresentam alterações na oxidação de ácidos gordos. Contudo, caso o feto seja homozigoto para tais mutações, há uma acumulação dos ácidos gordos que retornam à circulação materna^{5, 24}. Além disso, o terceiro semestre da gravidez é pautado por um conjunto de alterações metabólicas, com aumento da lipólise e redução da oxidação mitocondrial de ácidos gordos, pelo que existe um aumento da suscetibilidade para o desenvolvimento de EHAG.

A sobrecarga de ácidos gordos e, conseqüentemente, de triglicerídeos, leva a deposição de gordura no fígado materno e a alterações da função hepática.¹

Manifestações Clínicas

Os aspetos clínicos referentes à EHAG podem variar, ocorrendo com diferentes graus de gravidade. As pacientes apresentam sinais e sintomas não específicos, com incidências bastante variáveis, como náuseas e vômitos, dor abdominal, anorexia, fadiga, mal-estar, polidipsia, poliúria, hipertensão e edema (Tabela 1)^{20, 21, 26, 35}.

Ao exame físico, verifica-se a presença de icterícia, sendo que este sinal pode surgir de forma abrupta, frequentemente após 1-2 semanas o início de sintomas inespecíficos^{5, 31}. O fígado normalmente não é palpável e a palpação do quadrante superior direito e epigastro revela-se dolorosa²¹.

As pacientes podem apresentar envolvimento multissistémico, com presença de encefalopatia, insuficiência renal aguda, hemorragia pós-parto, coagulopatia com ou sem presença de coagulação disseminada intravascular e, menos frequentemente, edema pulmonar, hemorragia gastrointestinal, sépsis, pancreatite e diabetes insipidus^{1, 16, 19}.

Tabela 1 - Frequência de sinais e sintomas e complicações nas mulheres com EHAG

Sinais e sintomas	% de mulheres com EHAG (referências)
Náuseas e vômitos	50% ²³ , 60% ²⁰ , 70% ²⁷ , 71% ⁷ , 79% ²⁵ , 82% ³²
Dor abdominal	32% ²⁵ , 50% ^{7, 23} , 55% ³² , 56% ²⁰ , 70% ²⁷
Mal-estar	40% ²⁷ , 64% ⁷ , 78% ²³
Polidipsia/poliúria	11% ²⁵ , 12% ²⁰ , 50% ²⁷ , 82% ³²
Icterícia/Colúria	29% ⁷ , 32% ²⁵ , 94% ²³ , 100% ^{10, 25, 32}
Encefalopatia	9% ²⁰ , 11% ^{23, 25} , 21% ⁷ , 30% ²⁷ , 50% ³⁹ , 57% ¹⁰ , 91% ³²
Hipertensão/pré-eclâmpsia	26% ²⁵ , 32% ²⁰ , 36% ¹⁰ , 39% ⁷ , 70% ³⁹
Complicações	% de mulheres com EHAG (referências)
Insuficiência Renal Aguda	14% ²⁰ , 45% ³² , 50% ¹⁰ , 60% ²⁷ , 63% ²⁵ , 83% ²³ , 90% ³⁹
Hemorragia Pós-parto	11% ²⁵ , 33% ²³ , 50% ²⁷ , 57% ¹⁰
Coagulopatia	36% ³² , 42% ²⁰ , 50% ²⁷ , 58% ²⁵ , 61% ²³ , 64% ¹⁰ , 70% ³⁹
Edema Pulmonar	5% ²⁵ , 7% ²⁰ , 17% ²³ , 30% ²⁷
Hemorragia Gastrointestinal	5% ²⁵ , 7% ⁷ , 11% ²³ , 36% ¹⁰

Achados Laboratoriais

Os exames laboratoriais, tipicamente, demonstram uma elevação da bilirrubina direta (superior a 100 µmol/l), elevação das aminotransferases (até 1000 IU/L, embora nem sempre este valor reflita o grau de disfunção hepática¹) e uma elevação da fosfatase alcalina (três a quatro vezes superior ao valor normal)^{12, 14, 31}. Contudo, a progressão para insuficiência hepática pode ser abrupta e, como tal, pode ocorrer na ausência de elevação das enzimas hepáticas²⁴.

Outros achados analíticos, incluem leucocitose (superior a 15x10⁹/L), trombocitopenia, TP e aPTT aumentados, associados ou não a coagulação disseminada intravascular que, se relaciona com diminuição de fibrinogênio, aumento dos produtos de degradação da fibrina (D-dímero) e diminuição de Antitrombina III⁸. Adicionalmente, poderá ocorrer elevação da concentração sérica da amônia, hipoalbuminemia, acidose láctica e proteinúria. A ureia e creatinina podem estar aumentadas, pelo que a insuficiência renal aguda complica alguns casos^{14, 16, 31}.

A hipoglicemia secundária ao comprometimento da glicogenólise hepática, quando presente, é considerada um sinal de mau prognóstico¹⁸.

Avaliação

A EHAG é uma emergência médica e obstétrica que deve ser rapidamente diagnosticada. Frequentemente, o diagnóstico é estabelecido por história clínica e exame físico, conjuntamente com dados laboratoriais e imagiológicos^{21, 24}.

O valor clínico do diagnóstico imagiológico não está ainda estabelecido. A utilização de ecografia ou tomografia computadorizada (TC) pode demonstrar esteatose hepática, contudo a sensibilidade e especificidade destes dados imagiológicos são inconsistentes para estabelecer um diagnóstico definitivo, sendo comum verificarem-se falsos negativos^{21, 36}. A TC é mais sensível que a ecografia na detecção de esteatose hepática. Uma ecografia normal não exclui esteatose e a TC é recomendada quando o diagnóstico não é claro¹¹.

Pelo exposto, os exames imagiológicos são utilizados, frequentemente, não para confirmar o diagnóstico, mas sim para descartar lesões orgânicas no fígado, obstrução do trato biliar, ruptura/hematoma hepática, síndrome de Budd-Chiari, isquemia hepática ou doença biliar¹⁴. A realização e estudo destes exames complementares de diagnóstico não devem atrasar o parto, particularmente nos casos severos, em que o diagnóstico pode ser altamente sugestivo por evidências clínicas e dados analíticos².

O exame *gold-standard* para diagnóstico de EHAG é a biópsia hepática. Todavia, raramente é utilizado na prática clínica por se tratar de um exame invasivo e pelas condições inerentes à própria patologia, como o risco de hemorragia (coagulopatia)^{5, 31, 41}. Além disso, como dito anteriormente, hoje em dia estão já disponíveis exames clínicos, bioquímicos e imagiológicos que auxiliam no diagnóstico de EHAG. *Vigil-De Gracia* e *Lavergne* sugeriram que a biópsia é justificada nos casos clínicos duvidosos, nos quais a função hepática não voltou ao normal no período pós-parto e nos casos em que é necessário um diagnóstico precoce de EHAG como indicação primária para realização de parto³⁸. Tipicamente, os achados histológicos revelam presença de esteatose microvesicular no citoplasma dos hepatócitos, sem necrose ou inflamação associadas^{2, 14, 21}.

Ch'ng propôs um conjunto de achados clínicos, conhecidos como critérios de *Swansea*, de forma a estabelecer o diagnóstico de EHAG^{9, 12}. Estes critérios apresentam uma sensibilidade de 100% e especificidade de 57%, com predição positiva e negativa de 85% e 100%, respetivamente¹³. Os critérios de *Swansea* estão enunciados na tabela 2.

Tabela 2 – Critérios de Swansea

(seis ou mais dos seguintes critérios devem estar presentes para estabelecer o diagnóstico de EHAG)

• Vômitos
• Dor abdominal
• Polidipsia/poliúria
• Encefalopatia
• Bilirrubina aumentada ($14 \mu\text{mol/L}$)
• Hipoglicemia ($<4 \text{ mmol/L}$)
• Ácido úrico aumentado ($>340 \mu\text{mol/L}$)
• Leucocitose ($>11 \times 10^9/\text{L}$)
• Ascite ou achados típicos de esteatose à ecografia
• Aminotransferases aumentadas (aspartato ou alanina aminotransferases $> 42 \text{ IU/L}$)
• Amônia aumentada ($>47 \mu\text{mol/L}$)
• Insuficiência renal (creatinina $>150 \mu\text{mol/L}$)
• Coagulopatia (tempo de protrombina >14 segundos ou tempo de tromboplastina parcial ativada > 34 segundos)
• Esteatose hepática microvesicular

Diagnósticos Diferenciais

Durante a gravidez são várias as causas possíveis de doenças hepáticas, sendo que algumas destas patologias apresentam dificuldade no diagnóstico diferencial. Neste sentido, estão documentadas várias patologias associadas a uma elevação das aminotransferases no terceiro trimestre da gravidez e no período pós-parto.

Os achados clínicos de EHAG podem variar e o diagnóstico é, frequentemente, complicado pela sobreposição clínica e laboratorial com a Síndrome de HELLP. A Síndrome de HELLP é caracterizada por hemólise microangiopática, enzimas hepáticas aumentadas e diminuição do número de plaquetas. Na opinião de alguns autores, esta patologia é uma entidade independente da pré-eclâmpsia (PE)³³, enquanto que para outros é uma variante severa da mesma, compatível com lesão hepatocelular¹⁵.

A EHAG e a síndrome de HELLP podem estar presentes no mesmo período, em doentes com pré-eclâmpsia, e as suas manifestações iniciais são inespecíficas. Contudo, estas duas entidades podem ser distinguidas por achados clínicos, analíticos e histológicos⁴⁰.

Os sintomas prondrômicos são semelhantes em ambas as patologias, sendo que na Síndrome de HELLP são observados: mal-estar em 100% dos pacientes, náuseas associadas ou não a vômitos em 24-100 % e dor abdominal em 31-90 %²⁶. A icterícia é um sinal pouco frequente, estando presente em apenas 5% dos pacientes^{30, 38}.

A EHAG apresenta como ponto característico da própria patologia uma disfunção hepática e as suas consequentes complicações, algo que, embora possível, é raro na Síndrome de HELLP^{30, 38}. Na EHAG, a esteatose hepática afeta a função hepática/celular, o suficiente para reduzir a produção hepática de colesterol e, assim, impedir a conjugação e clearance da bilirrubina, com consequente icterícia³⁰. A EHAG traduz, geralmente, um aumento das aminotransferases de cerca de 300 IU, comparando com o aumento de 150 IU na Síndrome de HELLP. Valores superiores a 1000 IU estão, raramente, associados a EHAG, exceto nos casos de enfarte hepático e hematoma subcapsular³¹.

Embora a hipertensão ocorra em menor frequência na EHAG, nomeadamente 26-70 % versus 80-100% na síndrome de HELLP, determinadas morbidades graves, como a insuficiência renal aguda, coagulopatia e encefalopatia parecem ser mais frequentes na EHAG. Estas morbidades ocorrem em 1,2-8,0 %, 20-38 % e 2,4 % dos casos de síndrome de HELLP, respetivamente²⁶.

A presença de hipoglicemia, prolongamento do TP e aPTT e coagulação intravascular disseminada são um dado a favor da presença de EHAG³⁸, estando esta última presente em mais de 70% dos pacientes, ao invés de 15% dos pacientes com Síndrome de HELLP^{31, 38}.

Em contraste com EHAG, a característica major de Síndrome de HELLP é hemólise, devido a anemia hemolítica microangiopática³. A presença de eritrócitos fragmentados e contraídos com espículas sugere hemólise em curso. A hemólise surge concomitantemente com níveis baixos ou indetetáveis de haptoglobinas, devido a formação de complexos de hemoglobina-haptoglobina, e com nível aumentado de desidrogenase do lactato, normalmente superior a 600 IU/L²⁴.

Histologicamente são distintas, pelo que a Síndrome de HELLP é caracterizada por necrose hepatocelular, depósitos de fibrina e hemorragias periportais. Pelo contrário, a EHAG associa-se a esteatose microvesicular²⁴.

A hepatite viral está incluída nos diagnósticos diferenciais da EHAG, uma vez que é a principal causa de icterícia durante a gestação¹⁰. A EHAG é, muitas vezes, difícil de distinguir clinicamente de uma hepatite viral fulminante, uma vez que ambas ocorrem abruptamente e podem progredir para insuficiência hepática¹⁶. Analiticamente, apresentam similarmente

elevação das aminotransferases, da bilirrubina e do TP. Contudo, na hepatite viral fulminante, o nível das aminotransferases é frequentemente acima de 1000 U (100-4000U) e a presença de CID é incomum. Para a sua exclusão, a anamnese deve incluir a história de exposição a fatores de risco e devem ser realizadas as serologias adequadas¹⁴.

A colestase intra-hepática da gravidez (CIHG) é, igualmente, um diagnóstico diferencial a considerar, pelo que se torna importante a sua exclusão. Esta é uma patologia típica do segundo e terceiro trimestres da gravidez, sendo sobretudo caracterizada por prurido e elevação da concentração de ácidos biliares. Ocasionalmente, por mal absorção, pode ocorrer deficiência de vitamina K e, conseqüente, hemorragia pós-parto. A presença de náuseas, vômitos, dor abdominal, insuficiência hepática e CID são incomuns na CIHG⁴¹.

A colecistite aguda, coledocolitíase e colangite podem todas elas ocorrer durante a gravidez, assumindo-se como diagnósticos diferenciais de EHAG. Contudo, uma história clínica e exame físico adequados e realização de ecografia abdominal permitem, geralmente, excluir a presença destas patologias. Além disso, estas não estão associadas a pré-eclâmpsia ou insuficiência hepática⁶.

O álcool e a hepatite induzida por drogas devem, de igual modo, ser considerados no diagnóstico diferencial de icterícia na gravidez, sendo, frequentemente, identificados por uma história clínica apropriada. A Síndrome de Reye, causada pelo uso de salicilato aquando da recuperação de uma doença viral, pode resultar em lesão hepática e encefalopatia. No entanto, esta síndrome ocorre, maioritariamente, em crianças com idade inferior a 15 anos, sendo que a apresentação de icterícia é pouco comum¹⁹.

Outros diagnósticos diferenciais a considerar, embora raros, são o SHU e a PTT. Ambos ocorrem associados a anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiência renal. Na PTT os pacientes, adicionalmente, apresentam sintomas neurológicos e febre. Em ambas as patologias não há consumo de fatores de coagulação e, portanto, o PT e o aPTT são normais^{22, 40}.

Tratamento

As doentes, frequentemente, apresentam uma condição clínica severa, com falência multi-orgânica, devendo ser internadas em unidades de cuidados intensivos. A presença de equipas médicas multidisciplinares e de vigilância contínua e intensiva permitem garantir uma melhor e mais eficaz estabilidade hemodinâmica.

O tratamento das doentes é, inicialmente, de suporte, sendo que os parâmetros hemodinâmicos devem ser estabilizados por tratamento da hipertensão, da hipoglicemia, de distúrbios eletrolíticos e da coagulopatia²¹.

Após estabilização da doente, o tratamento primário para a EHAG é a realização do parto. Trata-se do único tratamento que estabelece a cura, tal como na maioria das doenças hepáticas que ocorrem durante a gravidez^{2, 21}. Dependendo da presença de complicações, a recuperação completa da EHAG pode demorar dias a semanas. O atraso no diagnóstico e, conseqüentemente, no parto, pode resultar em hemorragia, insuficiência hepática aguda com encefalopatia e, mesmo, na morte fetal intra-uterina¹⁴.

De modo geral, se a doente está em trabalho de parto, apresenta um bom estado geral e não é detetado nenhum sinal de sofrimento fetal, o parto vaginal deve ser realizado, com monitorização cuidadosa da mãe e do recém-nascido. Para as doentes com doença severa, deve-se realizar o parto com caráter de urgência, normalmente por cesariana e após correção da coagulopatia, especialmente nas que apresentam trombocitopenia concomitante^{2, 31}.

Comumente, ocorre um agravamento da condição clínica na primeira semana pós-parto, nomeadamente da função renal, hepática e coagulopatia²⁴. Contudo, após este período, verifica-se uma recuperação do estado clínico³⁶.

As pacientes requerem, frequentemente, fluidoterapia no tratamento da insuficiência renal aguda, sendo que, em casos mais severos há necessidade de recorrer à diálise. A realização de fluidoterapia deverá ser realizada com precaução devido ao risco de desenvolvimento de edema cerebral e pulmonar. Para doentes com compromisso respiratório será de equacionar ventilação mecânica⁵.

Em situações de coagulopatia, CID e anemia pode ser necessário proceder a múltiplas administrações de derivados hemáticos (plasma fresco congelado, plaquetas, crioprecipitado e vitamina K)¹⁹.

A administração de soro glicosilado (10%) deve ser considerada em casos de hipoglicemia severa, devendo ser dada especial atenção a esta condição, uma vez que é a maior causa de morte materna no contexto de EHAG^{5, 21}.

Uma vez que os fatores de coagulação têm uma semi-vida curta, a redução do TP é o primeiro sinal de recuperação da função hepática. A resolução da situação clínica é anunciada, portanto, por uma melhoria inicial da função hepática e normalização da coagulação²⁸.

Em geral, se a doente tiver a assistência adequada, a situação clínica é totalmente revertida e não terá sequelas hepáticas⁷. Contudo, em casos raros, pode ser necessário realizar transplante hepático na presença de insuficiência hepática aguda severa, pois a condição clínica não melhorou após o parto e cuidados médicos adequados. Nestes casos, as doentes devem ser precocemente encaminhadas para um centro de transplante hepático^{2, 5, 31}.

Complicações fetais

A acumulação de produtos tóxicos, resultantes da deficiência de LCHAD, causa degeneração e infiltração de gordura nas fibras musculares. Assim, pode ocorrer deficiente desenvolvimento do músculo esquelético e cardíaco. Por acumulação de lípidos nos hepatócitos, o fígado aumenta de dimensões e pode desenvolver-se icterícia por alterações no metabolismo da bilirrubina²¹.

A deficiência hereditária de LCHAD manifesta-se, frequentemente, no período neonatal ou de forma precoce na infância. Aquando do diagnóstico, as crianças podem apresentar insuficiência hepática severa, cardiomiopatia e encefalopatia hipoglicémica hipocetótica³⁴. Estes sintomas podem ser de difícil reversão. Tipicamente, é aconselhada uma dieta com consumo reduzido de ácidos gordos e suplementos de triglicerídeos de cadeia média. A alteração da dieta melhora significativamente o prognóstico, contudo não tem sido eficaz na prevenção de alterações oftalmológicas irreversíveis, tal como a pigmentação do fundo de olho⁴.

Devido à severidade das complicações presentes na deficiência de LCHAD, devem ser efetuados testes moleculares específicos nos recém-nascidos, mães e pais, sendo que a recorrência da patologia numa próxima gravidez é de 25%^{21, 24}.

CONCLUSÃO

O caso clínico apresentado retrata uma patologia rara e exclusiva da gravidez, a EHAG. Esta patologia associa-se a um curso clínico potencialmente fatal, pelo que para além do seu envolvimento hepático, fica perceptível o envolvimento sistémico que esta doença acarreta, assumindo facilmente um curso de falência multi-sistémica.

A apresentação desta patologia no período pós-parto é pouco frequente, contudo a equipa médica deve estar alertada para a sua apresentação nos diversos períodos da gravidez, nomeadamente no segundo e terceiro semestres e no período pós-parto imediato, tal como se apresenta no caso clínico aqui retratado.

No estudo da EHAG torna-se fundamental a consideração dos vários diagnósticos diferenciais. Como visto, a sua apresentação clínica é comum a outras patologias, sendo, neste capítulo, de destacar a Síndrome de HELLP. Tanto as manifestações clínicas, como as complicações associadas, são passíveis, na sua maioria, de se apresentarem em ambas as patologias, contudo com frequências de apresentação bastante distintas. Aliás, mesmo analisando individualmente cada condição clínica, os sinais, sintomas e complicações apresentam frequências de incidência bastante variáveis.

Assim, se torna essencial a busca pelos pontos idiossincráticos que as patologias possam apresentar, nomeadamente a ausência, no caso clínico apresentado, de anemia hemolítica microangiopática, que exclui assim a Síndrome de HELLP. De destacar a apresentação histológica distinta de ambas as patologias e, por isso, se considera a biópsia hepática o exame *gold-standard* para diagnóstico.

Como constatado no presente caso clínico, independentemente do período em que a EHAG possa ocorrer, a sua apresentação é semelhante e indistinguível. A única consideração que deve ser assumida é o tratamento adequado em cada um dos períodos, tendo sempre em consideração que o parto é o único tratamento que estabelece a cura.

O diagnóstico atempado da doença permite a tomada de atitudes mais corretas, prevenindo, assim, consequências com alta taxa de mortalidade e morbilidade. Cumprindo esse requisito, as doentes devem ser sujeitas a vigilância contínua e intensiva e tratamento de suporte.

BIBLIOGRAFIA

- 1 K. T. Ahmed, A. A. Almashhrawi, R. N. Rahman, G. M. Hammoud, and J. A. Ibdah, 'Liver Diseases in Pregnancy: Diseases Unique to Pregnancy', *World J Gastroenterol*, 19 (2013), 7639-46.
- 2 Y. Bacq, 'Liver Diseases Unique to Pregnancy: A 2010 Update', *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 35 (2011), 182-93.
- 3 J. K. Baxter, and L. Weinstein, 'Hellp Syndrome: The State of the Art', *Obstet Gynecol Surv*, 59 (2004), 838-45.
- 4 L. L. Bellig, 'Maternal Acute Fatty Liver of Pregnancy and the Associated Risk for Long-Chain 3-Hydroxyacyl-Coenzyme a Dehydrogenase (Lchad) Deficiency in Infants', *Adv Neonatal Care*, 4 (2004), 26-32.
- 5 G. Boregowda, and H. A. Shehata, 'Gastrointestinal and Liver Disease in Pregnancy', *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 27 (2013), 835-53.
- 6 K. J. Bramwell, S. R. Chacon, J. M. Alanis-Amezcu, D. L. Roberts, R. Resnik, and P. Rosen, 'Hellp Syndrome and Cholecystitis: Case Report and Review of the Literature', *J Emerg Med*, 15 (1997), 821-6.
- 7 M. A. Castro, M. J. Fassett, T. B. Reynolds, K. J. Shaw, and T. M. Goodwin, 'Reversible Peripartum Liver Failure: A New Perspective on the Diagnosis, Treatment, and Cause of Acute Fatty Liver of Pregnancy, Based on 28 Consecutive Cases', *Am J Obstet Gynecol*, 181 (1999), 389-95.
- 8 M. A. Castro, T. M. Goodwin, K. J. Shaw, J. G. Ouzounian, and W. G. McGehee, 'Disseminated Intravascular Coagulation and Antithrombin Iii Depression in Acute Fatty Liver of Pregnancy', *Am J Obstet Gynecol*, 174 (1996), 211-6.
- 9 C. L. Ch'ng, M. Morgan, I. Hainsworth, and J. G. Kingham, 'Prospective Study of Liver Dysfunction in Pregnancy in Southwest Wales', *Gut*, 51 (2002), 876-80.
- 10 H. Chen, L. Yuan, J. Tan, Y. Liu, and J. Zhang, 'Severe Liver Disease in Pregnancy', *Int J Gynaecol Obstet*, 101 (2008), 277-80.
- 11 D. Clements, W. T. Young, J. G. Thornton, J. Rhodes, C. Hayward, and B. Hibbard, 'Imaging in Acute Fatty Liver of Pregnancy. Case Report', *Br J Obstet Gynaecol*, 97 (1990), 631-3.
- 12 S. Dwivedi, and M. Runmei, 'Retrospective Study of Seven Cases with Acute Fatty Liver of Pregnancy', *ISRN Obstet Gynecol*, 2013 (2013), 730569.

- 13 A. Goel, B. Ramakrishna, U. Zachariah, J. Ramachandran, C. E. Eapen, G. Kurian, and G. Chandy, 'How Accurate Are the Swansea Criteria to Diagnose Acute Fatty Liver of Pregnancy in Predicting Hepatic Microvesicular Steatosis?', *Gut*, 60 (2011), 138-9; author reply 39-40.
- 14 I. S. Hepburn, and R. R. Schade, 'Pregnancy-Associated Liver Disorders', *Dig Dis Sci*, 53 (2008), 2334-58.
- 15 J. A. Hutcheon, S. Lisonkova, and K. S. Joseph, 'Epidemiology of Pre-Eclampsia and the Other Hypertensive Disorders of Pregnancy', *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 25 (2011), 391-403.
- 16 J. A. Ibdah, 'Acute Fatty Liver of Pregnancy: An Update on Pathogenesis and Clinical Implications', *World J Gastroenterol*, 12 (2006), 7397-404.
- 17 P. A. Jamerson, 'The Association between Acute Fatty Liver of Pregnancy and Fatty Acid Oxidation Disorders', *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 34 (2005), 87-92.
- 18 D. Joshi, A. James, A. Quaglia, R. H. Westbrook, and M. A. Heneghan, 'Liver Disease in Pregnancy', *Lancet*, 375 (2010), 594-605.
- 19 S. M. Jwayyed, M. Blanda, and M. Kubina, 'Acute Fatty Liver of Pregnancy', *J Emerg Med*, 17 (1999), 673-7.
- 20 M. Knight, C. Nelson-Piercy, J. J. Kurinczuk, P. Spark, and P. Brocklehurst, 'A Prospective National Study of Acute Fatty Liver of Pregnancy in the Uk', *Gut*, 57 (2008), 951-6.
- 21 H. Ko, and E. M. Yoshida, 'Acute Fatty Liver of Pregnancy', *Can J Gastroenterol*, 20 (2006), 25-30.
- 22 A. Koroshi, and A. Babameto, 'Acute Renal Failure During Acute Fatty Liver of Pregnancy', *Nephrol Dial Transplant*, 17 (2002), 1110-2.
- 23 H. H. Lau, Y. Y. Chen, J. P. Huang, C. Y. Chen, T. H. Su, and C. P. Chen, 'Acute Fatty Liver of Pregnancy in a Taiwanese Tertiary Care Center: A Retrospective Review', *Taiwan J Obstet Gynecol*, 49 (2010), 156-9.
- 24 N. M. Lee, and C. W. Brady, 'Liver Disease in Pregnancy', *World J Gastroenterol*, 15 (2009), 897-906.
- 25 M. M. Mellouli, F. B. Amara, H. Maghrebi, M. Bouchnack, N. Khaled, and H. Reziga, 'Acute Fatty Liver of Pregnancy over a 10-Year Period at a Tunisian Tertiary Care Center', *Int J Gynaecol Obstet*, 117 (2012), 88-9.

- 26 H. Minakami, M. Morikawa, T. Yamada, T. Yamada, R. Akaishi, and R. Nishida, 'Differentiation of Acute Fatty Liver of Pregnancy from Syndrome of Hemolysis, Elevated Liver Enzymes and Low Platelet Counts', *J Obstet Gynaecol Res* (2014).
- 27 K. Mjahed, B. Charra, D. Hamoudi, M. Noun, and L. Barrou, 'Acute Fatty Liver of Pregnancy', *Arch Gynecol Obstet*, 274 (2006), 349-53.
- 28 J. S. Moldenhauer, M. O'Brien J, J. R. Barton, and B. Sibai, 'Acute Fatty Liver of Pregnancy Associated with Pancreatitis: A Life-Threatening Complication', *Am J Obstet Gynecol*, 190 (2004), 502-5.
- 29 M. Monga, and A. R. Katz, 'Acute Fatty Liver in the Second Trimester', *Obstet Gynecol*, 93 (1999), 811-3.
- 30 D. B. Nelson, N. P. Yost, and F. G. Cunningham, 'Acute Fatty Liver of Pregnancy: Clinical Outcomes and Expected Duration of Recovery', *Am J Obstet Gynecol*, 209 (2013), 456 e1-7.
- 31 A. G. Rajasri, R. Srestha, and J. Mitchell, 'Acute Fatty Liver of Pregnancy (Aflp)--an Overview', *J Obstet Gynaecol*, 27 (2007), 237-40.
- 32 H. Reyes, L. Sandoval, A. Wainstein, J. Ribalta, S. Donoso, G. Smok, H. Rosenberg, and M. Meneses, 'Acute Fatty Liver of Pregnancy: A Clinical Study of 12 Episodes in 11 Patients', *Gut*, 35 (1994), 101-6.
- 33 V. A. Schutt, and G. Y. Minuk, 'Liver Diseases Unique to Pregnancy', *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 21 (2007), 771-92.
- 34 W. R. Treem, P. Rinaldo, D. E. Hale, C. A. Stanley, D. S. Millington, J. S. Hyams, S. Jackson, and D. M. Turnbull, 'Acute Fatty Liver of Pregnancy and Long-Chain 3-Hydroxyacyl-Coenzyme a Dehydrogenase Deficiency', *Hepatology*, 19 (1994), 339-45.
- 35 E. D. Tucker, B. C. Calhoun, I. H. Thorneycroft, and M. S. Edwards, 'Diabetes Insipidus and Acute Fatty Liver. A Case Report', *J Reprod Med*, 38 (1993), 835-8.
- 36 I. M. Usta, J. R. Barton, E. A. Amon, A. Gonzalez, and B. M. Sibai, 'Acute Fatty Liver of Pregnancy: An Experience in the Diagnosis and Management of Fourteen Cases', *Am J Obstet Gynecol*, 171 (1994), 1342-7.
- 37 M. Varner, and N. K. Rinderknecht, 'Acute Fatty Metamorphosis of Pregnancy. A Maternal Mortality and Literature Review', *J Reprod Med*, 24 (1980), 177-80.
- 38 P. Vigil-De Gracia, 'Acute Fatty Liver and Hellp Syndrome: Two Distinct Pregnancy Disorders', *Int J Gynaecol Obstet*, 73 (2001), 215-20.

- 39 P. Vigil-De Gracia, and J. A. Lavergne, 'Acute Fatty Liver of Pregnancy', *Int J Gynaecol Obstet*, 72 (2001), 193-5.
- 40 S. Wand, R. M. Waeschle, N. Von Ahsen, T. Hawighorst, A. Brauer, and M. Quintel, 'Acute Liver Failure Due to Acute Fatty Liver of Pregnancy', *Minerva Anesthesiol*, 78 (2012), 503-6.
- 41 Q. Wei, L. Zhang, and X. Liu, 'Clinical Diagnosis and Treatment of Acute Fatty Liver of Pregnancy: A Literature Review and 11 New Cases', *J Obstet Gynaecol Res*, 36 (2010), 751-6.

*O presente case report foi redigido pelas normas do Acordo
Ortográfico da Língua Portuguesa de 2009.*